

ASSOCIATION ENTRE LA CHIMIOPROPHYLAXIE CONTINUE A LA CHLOROQUINE ET L'ANEMIE PALUSTRE CHEZ LES ENFANTS DE 0-9 ANS EN MILIEU RURAL AU MALI

SANGHO H¹, SACKO M², DIAWARA A³, SOW S⁴, SANGO H.A⁵, DOUMBO O⁶, DOLO A⁷, DIALLO M⁷

1. Centre de Recherche d'Etude et de Documentation pour la Survie de l'enfant (CREDOS) BP 2109 Bamako, Mali
2. Direction Nationale de la Santé/Programme National de Lutte contre le Paludisme, Bamako
3. Direction de la Pharmacie et du Médicament, Bamako
4. Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM), Bamako
5. Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS), Bamako BP 1805
6. Professeur de Parasitologie, Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP), Bamako
7. Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP), Bamako BP 1805

RESUME

Nous avons entrepris une étude sur le paludisme dans le village Faladié où la chloroquinisation était pratiquée chez les enfants depuis plus de 20 ans. Le but de l'étude était de déterminer la prévalence du paludisme et de l'anémie chez les enfants, les taux d'échecs thérapeutiques et de résistance parasitologique ainsi que les connaissances, attitudes et pratiques sur le paludisme des mères et du personnel soignant de Faladié. Faladié avec 1000 mm de pluies par an est une zone de haute transmission du paludisme durant l'hivernage (juin à novembre). Pour l'étude transversale de prévalence 650 enfants ont été inclus alors que 40 d'entre eux ont participé au test de sensibilité *in vivo* à la chloroquine (test de 14 jours de l'OMS, 1996). L'indice plasmodique était de 61,7%. *Plasmodium falciparum* représentait 95,6% des résultats de goutte épaisse. La prévalence du paludisme maladie était de 8,5%. La chimioprophylaxie à la chloroquine était pratiquée chez 74,5% des enfants enquêtés, mais l'indice plasmodique ne variait pas significativement en fonction de cette chimioprophylaxie ($p = 0,46$). Le taux d'anémie (taux d'hématocrite $< 30\%$) était de 25,2% et les enfants parasités en étaient significativement plus atteints que les autres ($p = 0,02$). La fréquence de l'anémie était en outre plus élevée chez les enfants porteurs de souches résistantes de *P. falciparum* que chez les autres. Les échecs thérapeutiques et la résistance parasitologique (test *in vivo* de l'OMS) étaient respectivement de 30% et 80%. Selon une mère sur trois, le paludisme serait dû à la piqûre du moustique. Par ailleurs, l'enquête réalisée du personnel soignant a fait ressortir un besoin de formation des agents en matière de prévention et de prise en charge du paludisme à Faladié. Nous avons conclu que la chimioprophylaxie continue à la chloroquine a favorisé la chimiorésistance et augmenté l'anémie palustre chez les enfants porteurs de *P. falciparum*. Nous avons proposé l'arrêt immédiat de la chimioprophylaxie à la chloroquine, la formation du personnel sanitaire, la promotion de l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides et la supervision régulière du personnel sanitaire.

MOTS CLES : Paludisme, enfant, chimioprophylaxie, résistance, anémie, échec thérapeutique, zone rurale, Mali.

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN CHLOROQUINE CHEMORESISTANCE OF *PLASMODIUM FALCIPARUM* AND MALARIAL ANEMIA IN CHILDREN FROM 0 TO 9 YEARS, IN RURAL ENVIRONMENT IN MALI

We have undertaken a study about malaria in the village of Faladié (district of Kati, Mali), where systematic chloroquinisation has been used for more than 20 years with children. In October 2000, we carried out a study in order to determine the prevalence of malaria and anemia in children, the rates of therapeutic failure and parasitologic resistance and the knowledge, attitudes and practices of mothers and nursing staff of Faladié on malaria. Faladié is a high seasonal malaria transmission area. The transmission occurred during the rainy season (June to November) with a rainfall of about 1000 mm per year. A total of 650 children were enrolled in the cross sectional survey and 40 of them were followed for the *in vivo* chloroquin-resistance survey. During this study, we observed that the *Plasmodium falciparum* is the most frequent species with 95.6% of species found. The plasmodial index found in our study is 61.7, which corresponds to a hyper malarial endemicity. The prevalence of malaria disease is 8.5%. The prevalence of anemia is 25.2%.

The study *in vivo* of chemo sensitivity according to the protocol of 14 days of WHO used in our study in Faladié, has allowed to find rates of therapeutic failure (30%) and a parasitologic resistance (80%). The inquest KAP of mothers has allowed to determine that one mother out of three mentions the mosquito as the cause of malaria. In this village, where chemoprophylaxis has been practiced, we found its use in 17.5% of inquested children. The investigation KAP of the staff has shown a training need for prevention and care of malaria. We concluded that continuous chemoprophylaxis to the chloroquine favours chemoresistance and increases malarial anemia in children carriers of *P. falciparum*. We have proposed the immediate stop of chemoprophylaxis to the chloroquine, the training of the medical staff and the promotion of the use of insecticide impregnated mosquito nets.

KEY WORDS : Malaria, chemoprophylaxis, chemoresistance, anemia, children, rural area, therapeutic failure.

INTRODUCTION

La paludisme à *Plasmodium falciparum* est la principale cause de maladie et de décès parmi les enfants et des femmes enceintes, en Afrique au Sud du Sahara (1).

En septembre 1986, l'Organisation Mondiale de la Santé a recommandé la chimioprophylaxie des femmes enceintes à raison de 300 mg de chloroquine par semaine pendant toute la durée de la grossesse (AFRO/RC36/22). L'OMS ne recommande plus la chloroquinisation systématique chez les enfants de 0 à 5 ans et les nouveau-nés à cause non seulement du retard dans l'acquisition de la prémunition, de la difficulté de son application correcte et efficace, mais aussi de l'extension de la résistance par pression médicamenteuse. Il faut noter que malgré les recommandations de l'OMS, nous avons identifié au Mali une zone (Faladié) où cette chimioprophylaxie est encore pratiquée de façon systématique depuis plus de 20 ans dans tous les villages chez les enfants de 0 à 9 ans, par les sœurs de la mission catholique. Cette chloroquinisation était faite de façon régulière pendant la période de transmission palustre (juin à novembre) à raison de 75 mg/semaine jusqu'à l'âge de 6 mois, 200 mg/semaine entre 2 et 4 ans et enfin 300 mg/semaine à partir de 4 ans. L'approvisionnement en chloroquine se faisait à partir du dispensaire de Faladié. Une infirmière détenait des cahiers où étaient recensés tous les enfants concernés. Les populations contribuaient à raison de 300 F CFA (0,46 euro) pour les activités de chloroquinisation. Celle-ci était intégrée à la vaccination pour les enfants de moins de 2 ans. Une mission de pré-enquête a démontré que 36% des consultations effectuées de janvier à août 2000 au dispensaire de Faladié seraient des cas de paludisme ; 2,4% des consultations du dispensaire seraient des anémies graves ayant fait l'objet d'une transfusion. Les prévalences élevées du paludisme et de l'anémie ne seraient-elles pas liées à une résistance de *P. falciparum* à la chloroquine consécutive à la chimioprophylaxie ? Notre travail visait à étudier le rôle de la chimioprophylaxie à la chloroquine dans l'extension des souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine et de l'anémie palustre chez les enfants de 0 à 9 ans dans le village de Faladié.

METHODOLOGIE

Cadre de l'étude

Le village de Faladié est situé en zone soudanienne à 80 km au nord de la ville de Bamako. La saison de pluies dure 5 mois : juin à novembre (avec une pluviométrie de 1000 mm par an) et correspond à la période de haute transmission palustre. La population du village était estimée à 2713 (recensement 2000) dont 991 enfants âgés de 0 à 9 ans. Le système de santé comprenait un seul dispensaire confessionnel. Le personnel était composé de 3 infirmières, 10 aides soignants et 3 matrones.

Période de l'étude

L'étude s'est déroulée au mois d'octobre 2000, pendant la saison de transmission.

Type d'étude

Nous avons mené deux types d'étude :

Une enquête transversale pour évaluer les paramètres cliniques et biologiques du paludisme chez les enfants de 0 à 9 ans part, d'autre part les connaissances, Attitudes et pratiques des mères et du personnel médical à l'aide d'un questionnaire ; une étude de cohorte sur la chimiosensibilité in vivo à la chloroquine chez les enfants de 6 mois à 9 ans pour déterminer les niveaux des échecs thérapeutiques, ayant comme critères d'inclusion : les formes simples de paludisme, la densité parasitaire (par goutte épaisse) supérieure à 1 000 hématies parasitées/mm³ ; et comme critères d'exclusion : le paludisme grave, les vomissements, les antécédents d'œdème de quinke et de purit à la chloroquine et la tuberculose.

Description de protocole du test in vivo utilisé

Nous avons utilisé le protocole standard de l'OMS de 14 jours qui consiste à administrer une dose curative de chloroquine à raison de 25 mg/kg répartis en 3 doses : 10 mg/kg à JO, 10mg/kg à J1 et 5 mg/kg à J2. La température et la parasitémie étaient ensuite suivies pendant 14 jours avec contrôle à JO, J7 et J14. Les cas d'échec thérapeutique ont été traités par de la sulfadoxine-pyriméthamine en prise unique.

Définitions opératoires

- Paludisme maladie : Il est défini comme une fièvre supérieure ou égale 37,5°C et une parasitémie supérieure ou égale à 1 000 hématies parasitées par millimètre cube de sang.
- L'anémie : est défini comme un taux d'hématocrite inférieur à 30% selon l'OMS.
- Echec thérapeutique précoce (ETP) Il est défini après une prise supervisée de chloroquine pendant trois jours par : une fièvre $\geq 38^\circ\text{C}$ à J2 avec une parasitémie $>$ à celle de JO ; ou une parasitémie de J3 supérieure ou égale à 25% de celle de JO.
- Echec thérapeutique tardif (ETT) : présence d'une parasitémie entre J4 et J14 sans que le malade ait répondu auparavant aux critères de l'ETP.
- Taux d'échec thérapeutique : Somme de (ETP + ETT) / Nombre d'enfants suivies du 1^{er} au 14^{ème} jour x 100
- Réponse clinique satisfaisante (RCS) : absence de parasitaémie à J14 quelle que soit la température axillaire sans que le malade ait répondu auparavant aux critères de ETP ou de ETT.
- Résistance type R3 : Parasitémie à J3 supérieure ou égale à 25% de la parasitémie à JO et à J7
- Résistance type R1 : Parasitémie à J3 inférieure à 25% de la parasitémie à JO, négative à J7 puis réapparaît à J14

- Sensible : Parasitémie négative à J7 et ne réapparaître plus.

$X^2 = 5,26 ; p = 0,02 OR = 1,56 1,06 < OR < 2, 28$

Traitement des données :

La lecture des lames de goutte épaisse a été faite grâce au microscope optique électrique avec un objectif 100 à l'immersion. Pour la mesure de l'hématocrite, nous avons utilisé l'abaque pour la lecture des prélèvement de sang dans les tubes héparinés. L'analyse des données a été faite au logiciel Epi Info version 6.04. Le test du χ^2 a été utilisé pour comparer les variables qualitatives. L'Odds ratio a aussi été pour estimer le risque liés aux différents événements. Un risque Alpha de 0,05% a été choisi.

Le test in vivo de l'OMS (1996) a porté sur 40 enfants parmi lesquels 47,5% étaient des garçons et 52,5% des filles. Le taux d'échec thérapeutique global (ETT) étaient de 30% (12/40) dont 17,5% d'ETP et 12,5% d'ETT (tableau III). La résistance parasitologique (R1,R2 et R3) était 80% (32/40) dont 50% de R1 ; 17,5% de R2 et 12,5% de R3. La fréquence de l'anémie était significativement plus élevée chez les enfants porteurs de souches résistantes de P.falciparum que chez ceux portant des souches sensibles ($\chi^2=6 ; p=0,01$).

RESULTATS

Tableau III : Répartition des enfants selon les réponses clinique et parasitologique à Faladié octobre 2000

Au cours de l'enquête transversale, notre échantillon comprenait 655 enfants âgés de 0 à 9 ans dont 51,7% (404/655). La formule parasitaire était dominée par P. falciparum qui représentait 95,6% des espèces plasmodiales rencontrées. P. malariae (3,6%) et P. (0,8%) étaient rarement retrouvés. La prévalence du paludisme maladie était de 8,5%. La fréquence des accès palustres était de 13%. L'indice splénique était de 16,8% (110/655). La chloroquine étaient utilisées de façon régulière en chimioprophylaxie antipaludique par 74,5% (488/655) des enfants âgés de 0 à 9 ans. Mais en dépit de cette pratique, l'indice plasmodique des enfants soumis à la chimioprophylaxie (à la chloroquine) était comparable à celui des enfants qui n'y étaient pas ($p=0,46$ - tableau I,).

Réponse clinique	nb	%
Réponse clinique adéquate	28	70
Echec thérapeutique précoce	7	17,5
Echec thérapeutique tardif	5	12,5
Total	40	100
Réponse parasitologique		
Sensible	8	20
Résistance de type I	20	50
Résistance de type II	7	17,5
Résistance de type III	5	12,5
Total	40	100

Tableau I : Répartition des enfants selon la pratique de la chimioprophylaxie et la présence de P. falciparum dans le sang à Faladié en octobre 2000

L'étude CAP a porté sur 236 mères d'enfants enquêtés. L'agent de santé constituait la principale source d'information des mères dans le village. Alors que seulement 15,3% des mères interrogées disaient n'avoir jamais entendu parler du paludisme, 34,3% d'entre elles considéraient le moustique comme la cause du paludisme. Seulement 12,6% des mères utilisaient la moustiquaire.

IP	GE +		GE -		Total	
	nb	%	nb	%	nb	%
Chimioprophylaxie						
Oui	297	(60,9)	191	(39,1)	488	(100)
NON	107	(64,1)	60	(35,9)	167	100
Total	404		251		655	

Selon le personnel de santé, la chimioprophylaxie à la chloroquine était utilisée à Faladié depuis 25 ans chez les enfants de 0 à 9 ans et chez les femmes enceintes. Les accès simples étaient traités par la chloroquine et les cas graves par la quinine en IM pendant 2 jours suivis de la prise orale de chloroquine pendant 3 jours. L'halofantrine était exceptionnellement utilisée. L'anémie consécutive au paludisme était corrigée par la transfusion sanguine sur la seule base de la présence d'une pâleur intense des conjonctives.

$X^2 = 1,90 ; p = 0,16 OR = 0,75 0,50 < OR < 1,13$

DISCUSSION

La fréquence du prurit lié à la prise de la chloroquine était de 18 % (70/394). La prévalence de l'anémie était de 5,2% (165/655). La prévalence de l'anémie était significativement plus élevée chez les enfants parasités que chez les enfants non parasités ($p=0,01$ - tableau II). Les porteurs de P. falciparum étaient 1,56 fois plus exposés à l'anémie que ceux non infectés ($OR=1,60 ; IC=1,10-2,33$).

L'indice plasmodique était de 61, 7% chez les enfants de 0 à 9 ans à Faladié. En 1996, un indice plasmodique de 64,6% et une prévalence du paludisme maladie de 6,2% ont été observés dans la même tranche d'âge dans un autre village (Donéguebougou) de même faciès épidémiologique situé à 40 km au sud de Faladié(2). Pourtant dans ce village sus-cité la chimioprophylaxie de masse n'était pas pratiquée(2).

Tableau II : Répartition des enfants selon l'IP et la taux d'hématocrite à Faladié en octobre 2000

En général, la résistance survient à travers les mutations génétiques spontanées ; ce qui contribue

Anemie	HT <30%		HT >30%		Total	
	nb	%	nb	%	nb	%
GE +	115	(29,6)	273	(70,4)	388	(100)
GE -	50	(19,2)	210	(80,8)	260	(100)
Total	165		483		650	

à réduire la sensibilité pour un médicament donné. Certaines études ont confirmé que la pression médicamenteuse, spécialement celle exercée par les programmes utilisant les traitements de masse ont le plus grand impact sur le développement de la résistance (3, 4). La pression médicamenteuse due à la chimioprophylaxie à la chloroquine entraînerait la mort des plasmodiums sensibles tandis que les résistants survivent. Il s'exerce donc une pression sélective sur la circulation des populations de parasite : les plasmodiums résistants devenant de plus en plus nombreux au dépend des sensibles.

Chimio-sensibilité

- Le taux d'échec thérapeutique retrouvé dans notre étude était de 30%. Nous avons observé une résistance parasitologique à 80% dont 50% de R1, 17,5% de R2 et 12,5% de R3. Par ailleurs au Mali (districts de Mopti et Bandiagara), où la chloroquine est utilisée en prophylaxie chez les femmes enceintes et en traitement curatif, Djimé et al., ont trouvé un taux de résistance plus faible de 14% dont 11% de R1, 2% de type R2 et 1% de type R3 (1). A Donéguébougou en 1996, le taux de résistance global était aussi bas soit 15% (2).
- Le taux élevé de résistance de notre étude est comparable à celui des pays qui connaissent depuis longtemps la chloroquino-résistance. Keuter et al. ont retrouvé chez les enfants de moins de 5 ans, en milieu hospitalier au Kenya (1987), 91% de résistance parasitologique avec 36% de résistance type 3. Cependant 69% de réponses cliniques satisfaisantes évaluées à J8 ont été observées (5). Fowler a trouvé en Tanzanie (1993), 83% de résistance in vivo à la chloroquine dont 46% de résistance type 1, 28% de résistance type R2 et 9% de résistance type 3 (6). Okafor H.U a retrouvé au Nigeria, une résistance parasitologique similaire de 79% chez les enfants de 0-60 mois (7). Ekval et al ont trouvé en Tanzanie chez les enfants âgés de 5-36 mois, 20% d'échec thérapeutique précoce et 22% d'échec thérapeutique tardif (8).

Anémie

Concernant les cas d'anémie, 25,2% des enfants avaient un taux d'hématocrite < 30%. L'anémie en zone d'endémie palustre est surtout liée à la parasitémie comme l'ont montré de nombreuses études réalisées en Afrique (9, 10, 11). Okafor H.U a observé une corrélation négative entre la parasitémie et l'hématocrite ($r = -0,9512$) (7). L'infection à *Plasmodium falciparum* était la première cause (46%) des cas d'anémie sévère admis dans un hôpital du Kenya. Le taux de mortalité chez les enfants souffrant d'anémie sévère du paludisme était 8,6% comparativement à 6,6% chez les enfants souffrant d'anémie sévère d'autres causes (12). Dans notre étude la chloroquinorésistance a pu augmenter le risque de survenue d'anémie sévère. Nous n'avons pas pu évaluer la contribution des autres causes d'anémie (ankylostomose, drépanocytose, carences nutritionnelles); ce qui pourrait constituer un

biais. La prévalence de l'infection à VIH n'est pas connue dans notre zone d'étude. D'après les données existantes (EDS III) pour la région de Koulikoro où est situé Faladié, le taux de séroprévalence en zone rurale est de 1,6% contre 4,5% en zone urbaine (13). Le traitement des cas d'anémie sévère par la transfusion sanguine pourrait augmenter les risques de transfusion sanguine de VIH et d'hépatite B. Il est difficile de garantir la sécurité transfusionnelle dans ce centre de santé avec peu de personnel qualifié.

Connaissances, attitudes et pratiques des mères

Concernant les pratiques des mères pour protéger les enfants du paludisme, la majorité des mères ont eu recours à la chimioprophylaxie. En effet 74,5% des enfants avaient reçu une chimioprophylaxie. Ce taux élevé de chimioprophylaxie pourrait être dû à l'action conjuguée des mères et du personnel sanitaire. L'utilisation de moustiquaire n'est pratiquée que par 12,6% des mères. Le programme de vulgarisation de l'utilisation de la moustiquaire imprégnée dans la lutte contre le paludisme n'a pas encore débuté dans l'aire de santé de Faladié.

Connaissances, attitudes et pratiques du personnel sanitaire

La chimioprophylaxie à la chloroquine a été déconseillé depuis 1986 au Mali. Le personnel de FALADIE dans l'ensemble ignore les schémas actuels de traitement et de prévention du paludisme. Ceci pourrait s'expliquer par une absence de recyclage de ce personnel et un manque de supervision du niveau supérieur.

CONCLUSION

Notre étude a montré que la résistance de *P falciparum* dans le village de Faladié (Mali) a été accentuée par la pratique de la chimioprophylaxie continue à la chloroquine avec la participation active du personnel sanitaire. Cette chimiorésistance a augmenté la survenue d'anémie palustre chez les enfants. Nous avons proposé l'arrêt immédiat de la chimioprophylaxie de masse et du traitement curatif à la chloroquine, l'utilisation des moustiquaires imprégnés d'insecticide et la supervision régulière du personnel par l'équipe du district dont il dépend.

REMERCIEMENTS

Nous remercions les docteur (DIALLO AT, TEKOU T, PARAISSO A, GUEYE B, HAKIZAMANA S, NASSOR M, OUMAROU DT, TRAOREBG, SIDIBE H, COULIBALY T) participants au XII^e cours d'épidémiologie appliquée OMS pour cadres supérieur de la santé 5Bamako, juillet à novembre 2000), Le personnel du centre de santé de Faladié, l'équipe de soutien des examens biologiques, les facilitateurs, les secrétaires et les chauffeurs qui ont contribué à la réussite de cet travail.

REFERENCES

1. DJIMDE A, DOUMBO O, CORTESEE JF, et al. - A molecular marker for chloroquine-résistant falciparum malaria. N Engl J Med 2001 ; 344 : 257-63.
2. COURS D'ÉPIDÉMIOLOGIE APPLIQUÉE OMS POUR CADRES SUPÉRIEURS DE LA SANTÉ - Morbidité palustre et chimiosensibilité du *Plasmodium falciparum* à la chloroquine dans la population de Donéguébougou. Rapport, FMPOS, Bamako, octobre 1996.
3. PAYE D - Did medicated salt hasten the spread of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*? Parasitol Today 1988; 4 : 112-115.
4. WERNDORFER WH - Epidemiology of drug resistance in malaria. Acta Tropica 1994; 56 : 143-156.
5. KEUTER M, SANDERS J, RONDAY M, et al. - Parasitological, clinical and haematological response of children with *Plasmodium falciparum* to 4-aminoquinolines and pyrimethamine-sulfadoxine with quinine in western Kenya, Trop Geogr Med 1992; 44 : 1-8.
6. FOWLER VG, JR LEMNGE M, IRARE SG, et al. - Efficacy of Chloroquine on plasmodium falciparum transmitted at Amani, eastern Usambara Mountains, north-east Tanzania : an area where malaria has recently become endemic, Jtrop Med Hyg 1993; 96 : 337-45.
7. OKAFOR HU, NWAIWU O - Anemia of persistent malaria parasitemia in Nigerian children. J Trop Pediatr 2001 ; 47 : 271-5.
8. EKVAL H, PREMJI Z, BJORKMEN A - Chloroquine treatment for uncomplicated childhood malaria in an area with drug resistance : early treatment failure aggravated anaemia, Suede, Trans R Soc trop Med Hyg 1998 ; 92 : 556-60.
9. AFOLABI BM, SALAKO LA, MAFE AG, et al - Malaria in the first 6 months of life in an urban Africa enfants with anemia. Am J Trop Med Hyg 2001, 65 : 822-7.
10. KORAM KA, OWUWU-AGYEI, UTZ G, et al - Severe anemia in young children after high and low malaria transmission seasons in the Kassena-Nankana district of northern Ghana. Am J Trop Med Hyg 2000; 62 : 670-4.
11. HEDBERG K, SHAFFER N, DAVACHI F, et al. *Plasmodium falciparum* associated anemia in children at large urban hospital in Zaire. Am J Trop Med Hyg 1993 ; 48 : 365-71.
12. NEWTON CR, WARN PA, WINSTANLEY PA, et al - Severe anemia in children living in a malaria endemic area of Kenya. Trop Med Int Health 1997; 2 : 168-78.
13. MINISTÈRE DE LA SANTÉ - Enquête Démographique et de Santé (EDSM-III) du Mali. Rapport, CPS santé, Bamako, juin 2002, 450p.